

(11) Número de Publicação: **PT 1699440 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 9/20 (2007.10) **A61K 31/515** (2007.10)
A61K 31/485 (2007.10) **A61K 31/5513**
(2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2004.12.23	(73) Titular(es): GRÜNENTHAL GMBH	
(30) Prioridade(s): 2003.12.24 DE 10361596	ZIEGLERSTRASSE 6 52078 AACHEN	DE
(43) Data de publicação do pedido: 2006.09.13	(72) Inventor(es): JOHANNES BARTHOLOMÄUS	DE
(45) Data e BPI da concessão: 2009.11.11 032/2010	ELISABETH ARKENAU-MARIC, DR.	DE
	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA	PT
	RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA	

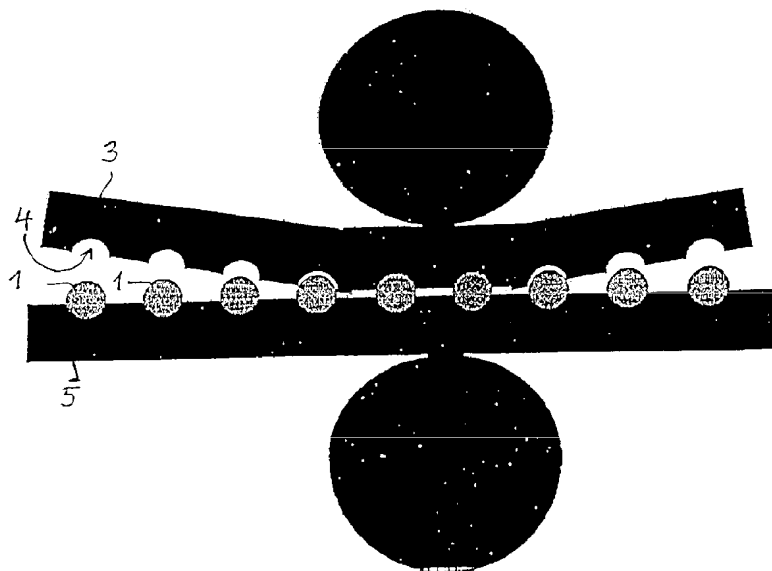
(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE UMA FORMA DE ADMINISTRAÇÃO SEGURA
CONTRA UTILIZAÇÃO ABUSIVA**

(57) Resumo:

RESUMO

"Processo para a produção de uma forma de administração segura contra utilização abusiva"

A invenção refere-se a um processo para a produção de formas de administração termoformadas que são seguras contra utilização abusiva, que contêm pelo menos um polímero sintético ou natural com uma resistência à ruptura de pelo menos 500 N, em adição a uma ou várias substâncias activas com potencial de utilização abusiva e, opcionalmente, substâncias auxiliares fisiologicamente compatíveis.



DESCRIÇÃO

"Processo para a produção de uma forma de administração segura contra utilização abusiva"

A presente invenção refere-se a um processo para a produção de formas de dosagem farmacêutica sólidas com, pelo menos, potencial de abuso reduzido por

- a) modelação de uma mistura de formulação contendo pelo menos um ingrediente activo com potencial de abuso e pelo menos um polímero sintético ou natural (C) que exhibe uma resistência à ruptura de pelo menos 500 N, em artigos formados por aplicação de força,
- b) opcionalmente singularização dos artigos formados e opcionalmente em cada caso a sua classificação por tamanho e,
- c) após ou durante o aquecimento pelo menos até ao ponto de amolecimento do polímero (C), exposição dos artigos formados a força até terem uma dureza de pelo menos 500 N, opcionalmente proporcionando-lhes uma cobertura e opcionalmente misturando todos os artigos formados novamente uns com os outros.

Muitos ingredientes activos farmacêuticos, em adição a terem uma actividade excelente na sua aplicação apropriada, têm também potencial de abuso, i.e., podem ser utilizados por um abusador para obter efeitos diferentes dos pretendidos. Os opiáceos, por exemplo, que são altamente activos no combate da dor severa a muito severa, são frequentemente utilizados por abusadores para induzir um estado de narcose ou euforia.

Para tornar o abuso possível, as formas de dosagem correspondentes, tais como comprimidos ou cápsulas, são cominuídas, por exemplo moídas num almofariz, pelo abusador, o ingrediente activo é extraído do pó resultante utilizando um líquido de preferência aquoso e a solução resultante, opcionalmente depois de ser filtrada através de lã de algodão ou de celulose em rama, é administrada parentericamente em particular por via intravenosa. Um fenómeno adicional deste tipo de administração, em comparação com a administração abusiva oral é um aumento mais acelerado dos níveis de

ingrediente activo, dando ao abusador o efeito desejado, designadamente o "coice" ou "aceleração". Este coice também é obtido se a forma de dosagem em pó for administrada nasalmente, i.e., for inspirada.

Uma vez que as formas de dosagem de libertação retardada contendo ingredientes activos com potencial de abuso não dão origem ao coice desejado pelo abusador quando tomadas oralmente mesmo em quantidades abusivamente elevadas, essas formas de dosagem são também cominuídas e extraídas para serem utilizadas de forma abusiva.

Em US-A-4070494 propôs-se a adição de um agente intumescível à forma de dosagem de forma a evitar o abuso. Quando é adicionada água para extrair o ingrediente activo, este agente incha e assegura que o filtrado separado do gel contém apenas uma pequena quantidade de ingrediente activo.

O comprimido multicamadas revelado em WO 95/20947 é baseado numa abordagem similar para evitar o abuso parentérico, esse comprimido contendo o ingrediente activo com potencial de abuso e pelo menos um formador de gel, cada um em camadas diferentes.

Em WO 03/015531 A2 revela-se outra abordagem para evitar o abuso parentérico. Nesta, é descrita uma forma de dosagem que contém um analgésico opióide e um corante como agente aversivo. A cor libertada por incorporação daquele na forma de dosagem pretende desencorajar o abusador de utilizar a forma de dosagem que foi alterada.

Outra opção conhecida para complicar o abuso envolve a adição de antagonistas para os ingredientes activos às formas de dosagem, por exemplo, naloxona ou naltrexona no caso de opiáceos ou compostos que provocam uma resposta de defesa fisiológica, tais como raiz de ipecacuanha (ipecac).

No entanto, uma vez que, tal como no passado, a maior parte das vezes é necessário para fins abusivos pulverizar formas de dosagem que contêm um ingrediente activo adequado para fins de abuso, era objectivo da presente invenção proporcionar um processo para a produção de formas de dosagem

à prova de abuso, com o qual a pulverização da forma de dosagem que precede o abuso utilizando os meios convencionalmente disponíveis para o abusador potencial seja complicada ou evitada e, deste modo, produzir uma forma de dosagem para ingredientes activos com potencial de abuso a qual, quando correctamente administrada, assegura a acção terapêutica desejada, mas a partir da qual o ingrediente activo não pode ser convertido numa forma adequada para abuso simplesmente por pulverização.

O dito objecto foi alcançado pelo processo de acordo com a invenção para a produção de formas de dosagem farmacêutica, com pelo menos potencial de abuso reduzido, o qual é caracterizado por

- a) uma mistura de formulação que contém pelo menos um ingrediente activo com potencial de abuso, pelo menos um polímero sintético ou natural (C) que exhibe uma resistência à ruptura de pelo menos 500 N, e opcionalmente substâncias auxiliares (B) ser modelada em artigos formados por aplicação de força.
- b) os artigos formados serem opcionalmente singularizados e opcionalmente em cada caso classificados por tamanho e,
- c) após ou durante o aquecimento pelo menos até ao ponto de amolecimento do polímero (C), os artigos formados serem expostos a força até terem uma dureza de pelo menos 500 N, serem opcionalmente providos com uma cobertura e todos os artigos formados serem opcionalmente misturados novamente uns com os outros.

A utilização de polímeros (C) com a resistência mínima à ruptura indicada no processo de acordo com a invenção, de preferência em quantidades tais que a forma de dosagem exhibe também essa resistência mínima à ruptura, significa que a pulverização da forma de dosagem é consideravelmente mais difícil utilizando meios convencionais, complicando assim consideravelmente ou evitando o abuso subsequente.

Se a cominuição for inadequada, a administração parentérica, em particular intravenosa, não pode ser realizada em segurança ou a extracção do ingrediente activo

da forma cominuída demora demasiado tempo para o abusador ou não há "coice" quando tomado oralmente, uma vez que a libertação não é instantânea.

De acordo com a invenção, a cominuição é entendida como significando pulverização da forma de dosagem pela aplicação de força com meios convencionais que estão disponíveis convencionalmente para um abusador, tais como por exemplo, um almofariz e um pilão, um martelo, um malho e outros meios usuais para pulverização, em que a proporção de finos que podem surgir (tamanho de partículas igual ou menor do que 0,3 mm) não pode exceder 5% em peso.

A forma de dosagem obtida de acordo com a invenção é assim adequada para prevenir o abuso parentérico, nasal e/ou oral de ingredientes activos farmacêuticos com potencial de abuso.

Os ingredientes activos farmacêuticos com potencial de abuso são conhecidos dos peritos na especialidade, tal como são as suas quantidades a serem utilizadas e os processos para a sua produção e podem estar presentes na forma de dosagem de acordo com a invenção tal qual, na forma dos seus derivados correspondentes, em particular ésteres ou éteres ou em cada caso na forma de compostos fisiologicamente aceitáveis correspondentes, em particular na forma dos seus sais ou solvatos, como racematos ou estereoisómeros. A forma de dosagem obtida de acordo com a invenção é também adequada para a administração de uma pluralidade de ingredientes activos. É utilizada de preferência para a administração de um ingrediente activo específico.

A forma de dosagem obtida de acordo com a invenção é adequada em particular para prevenir o abuso de pelo menos um ingrediente activo farmacêutico que é seleccionado de entre o grupo que compreende opiáceos, opióides, tranquilizantes, de preferência benzodiazepinas, barbitúricos, estimulantes e outros narcóticos.

A forma de dosagem obtida de acordo com a invenção é muito particularmente adequada de preferência para a prevenção do abuso de um opiáceo, opióide, tranquilizante ou

outro narcótico, que é seleccionado de entre o grupo que compreende N-{1-[2-(4-etil-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)etil]-4-metoximetil-4-piperidil}propionanilida (alfentanil), ácido 5,5-dialilbarbitúrico (alobarbital), alilprodina, alfaprodina, 8-cloro-1-metil-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepina (alprazolam), 2-dietilaminopropiofenona (anfepramona), (±)-α-metilfenetilamina (anfetamina), 2-(α-metilfenetilamino)-2-fenilacetonnitrilo (anfetaminil), ácido 5-etil-5-isopentilbarbitúrico (amobarbital), anileridina, apocodeína, ácido 5,5-dietilbarbitúrico (barbital), benzilmorfina, bezitramida, 7-bromo-5-(2-piridil)-1*H*-1,4-benzodiazepina-2(3*H*)-ona (bromazepam), 2-bromo-4-(2-clorofenil)-9-metil-6*H*-tieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]-[1,4]diazepina (brotizolam), 17-ciclopropilmetil-4,5*a*-epoxi-7*a*[(*S*)-1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil]-6-metoxi-6,14-endo-etanomorfina-3-ol (buprenorfina), ácido 5-butil-5-etilbarbitúrico (butobarbital), butorfanol, dimetilcarbamato de (7-cloro-1,3-di-hidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2*H*-1,4-benzodiazepin-3-ilo) (camazepam), (1*S*,2*S*)-2-amino-1-fenil-1-propanol (catina/D-norpseudofedrina), 7-cloro-*N*-metil-5-fenil-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ilamina 4-óxido (clordiazepóxido), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,5-benzodiazepina-2,4(3*H*,5*H*)-diona (clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (clonazepam), clonitazeno, ácido 7-cloro-2,3-di-hidro-2-oxo-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepina-3-carboxílico (clorazepato), 5-(2-clorofenil)-7-etil-1-metil-1*H*-tieno[2,3-*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-ona (clotiazepam), 10-cloro-11*b*-(2-clorofenil)-2,3,7,11*b*-tetra-hidrooxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (cloxazolam), (-)-metil-[3β-benzoiloxi-2β(1*aH*,5*aH*)-tropano carboxilato] (cocaína), 4,5*a*-epoxi-3-metoxi-17-metil-7-morfinan-6*a*-ol (codeína), ácido 5-(1-ciclo-hexenil)-5-etilbarbitúrico (ciclobarbital), ciclorfan, ciprenorfina, 7-cloro-5-(2-cloro-fenil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (delorazepam), desomorfina, dextromoramida, (+)-(1-benzil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropil)propionato (dextro-propoxifeno), dezocina, diampromida, diamorfona, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (diazepam), 4,5*a*-epoxi-3-metoxi-17-metil-6*a*-morfinanol (di-hidrocodeína), 4,5*a*-epoxi-17-metil-3,6*a*-morfinandiol (di-hidromorfina), dimenoxadol, dimefetamol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, (6*aR*,10*aR*)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6*a*,7,8,10*a*-

tetra-hidro-6*H*-benzo[*c*]cromen-1-ol (dronabinol), eptazocina, 8-cloro-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-(a)][1,4]benzodiazepina (estazolam), eto-heptazina, etilmetiltiambuteno, [7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-di-hidro-2-oxo-1*H*-1,4-benzodiazepina-3-carboxilato] de etilo (loflazepato de etilo), 4,5a-epoxi-3-etoxi-17-metil-7-morfinan-6α-ol (etilmorfina), etonitazeno, 4,5a-epoxi-7α-(1-hidroxi-1-metilbutil)-6-metoxi-17-metil-6,14-endo-eteno-morfinan-3-ol (etorfina), *N*-etil-3-fenil-8,9,10-trinorbornan-2-ilamina (fencanfamina), 7-[2-(α-metilfenetil-amino)etil]teofilina (fenetilina), 3-(α-metilfenetilamino)-propionitrilo (fenproporex), *N*-(1-fenetil-4-piperidil)-propionanilida (fentanil), 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (fludiazepam), 5-(2-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (flunitrazepam), 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (flurazepam), 7-cloro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (halazepam), 10-bromo-11b-(2-fluorofenil)-2,3,7,11b-tetra-hidro[1,3]oxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (haloxazolam), heroína, 4,5a-epoxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (hidrocodona), 4,5a-epoxi-3-hidroxi-17-metil-6-morfinanona (hidromorfona), hidroxipetidina, isometadona, hidroximetilmorfinano, 11-cloro-8,12b-di-hidro-2,8-dimetil-12b-fenil-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-*d*][1,4]benzodiazepina-4,7(6*H*)-diona (cetazolam), 1-[4-(3-hidroxifenil)-1-metil-4-piperidil]-1-propanona (cetobemidona), acetato de (3*S*,6*S*)-6-dimetilamino-4,4-difenil-heptan-3-ilo (levacetilmetadol (LAAM)), (-)-6-dimetilamino-4,4-difenol-3-heptanona (levometadona), (-)-17-metil-3-morfinanol (levorfanol), levofenacilmorfano, lofentanil, 6-(2-clorofenil)-2-(4-metil-1-piperazinilmetileno)-8-nitro-2*H*-imidazo[1,2-*a*][1,4]-benzodiazepin-1(4*H*)-ona (loprazolam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (lorazepam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (lormetazepam), 5-(4-clorofenil)-2,5-di-hidro-3*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindol-5-ol (mazindol), 7-cloro-2,3-di-hidro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepina (medazepam), *N*-(3-cloropropil)-α-metilfenetilamina (mefenorex), meperidina, dicarbamato de 2-metil-2-propiltrimetileno (meprobamato), meptazinol, metazocina, etilmorfina, *N*,α-dimetilfenetilamina

(metanfetamina), (\pm)-6-dimetilamino-4,4-difenol-3-heptanona (metadona), 2-metil-3-o-tolil-4(3*H*)-quinazolinona (metaqualona), [2-fenil-2-(2-piperidil)acetato] de metilo (metilfenidato), ácido 5-etil-1-metil-5-fenilbarbitúrico (metilfenobarbital), 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidinadiona (metiprilon), metopon, 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4*H*-imidazo[1,5*a*][1,4]benzodiazepina (midazolam), 2-(benzidriilsulfinil)acetamida (modafinil), 4,5 α -epoxi-17-metil-7-morfinan-3,6*a*-diol (morfina), mirofina, (\pm)-*trans*-3-(1,1-dimetil-heptil)-7,8,10,10*a*-tetra-hidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6*H*-dibenzo-[*b*,*d*]piran-9(6*aH*)-ona (nabilona), nalbufeno, nalorfina, narceína, nicomorfina, 1-metil-7-nitro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nimetazepam), 7-nitro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nitrazepam), 7-cloro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nordazepam), norlevorfanol, 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona (normetadona), normorfina, norpipanona, exsudado de plantas pertencentes à espécie *Papaver somniferum* (ópio), 7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (oxazepam), (*cis-trans*)-10-cloro-2,3,7,11*b*-tetra-hidro-2-metil-11*b*-fenil-oxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6-(5*H*)-ona (oxazolam), 4,5*a*-epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (oxicodona), oximorfona, plantas e partes de plantas pertencentes à espécie *Papaver somniferum* (incluindo a subespécie *setigerum*) (*Papaver somniferum*), papaveretum, 2-imino-5-fenil-4-oxazolidinona (pernolina), 1,2,3,4,5,6-hexa-hidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol (pentazocina), ácido 5-etil-5-(1-metilbutil)-barbitúrico (pentobarbital), (1-metil-4-fenil-4-piperidinacarboxilato) de etilo (petidina), fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodeína, 3-metil-2-fenilmorfolina (fenmetrazina), ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico (fenobarbital), α,α -dimetilfenetilamina (fentermina), 7-cloro-5-fenil-1-(2-propinil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (pinazepam), álcool α -(2-piperidil)-benzidrílico (pipradrol), 1'-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-[1,4'-bipiperidina]-4'-carboxamida (piritramida), 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (prazepam), profadol, pro-heptazina, promedol, properidina, propoxifeno, N-(1-metil-2-piperidinoetil)-N-(2-piridil)-propionamida, {3-[4-metoxicarbonil-4-(*N*-fenilpropanamido)-piperidino]propanoato} de metilo (remifentanil), ácido 5-sec-

butil-5-etilbarbitúrico (secbutabarbital), ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)-barbitúrico (secobarbital), N-{4-metoximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil}propionanilida (sufentanil), 7-cloro-2-hidroxi-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (temazepam), 7-cloro-5-(1-ciclo-hexenil)-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (tetrazepam), (2-dimetilamino-1-fenil-3-ciclo-hexeno-1-carboxilato) de etilo (tilidina (cis e trans)), tramadol, 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepina (triazolam), ácido 5-(1-metilbutil)-5-vinilbarbitúrico (vinilbital), (1*R*,2*R*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol, (1*R*,2*R*,4*S*)-2-(dimetilamino)metil-4-(*p*-fluorobenziloxi)-1-(*m*-metoxifenil)-ciclo-hexanol, (1*R*,2*R*)-3-(2-dimetilaminometil-ciclo-hexil)fenol, (1*S*,2*S*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol, (2*R*,3*R*)-1-dimetilamino-3(3-metoxifenil)-2-metil-pentan-3-ol, (1*RS*,3*RS*,6*RS*)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-ciclo-hexano-1,3-diol, de preferência como racemato, 2-(4-isobutoxifenil)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclo-hexil)fenilo, 2-(6-metoxinaftalen-2-il)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclo-hexil)fenilo, 2-(4-isobutil-fenil)propionato de 3-(2-dimetilaminometilciclo-hex-1-enil)fenilo, 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propionato de 3-(2-dimetilaminometilciclo-hex-1-enil)fenilo, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclo-hexil)fenílico de ácido (RR-SS)-2-acetoxi-4-trifluorometilbenzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclo-hexil)fenílico de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-trifluorometilbenzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclo-hexil)fenílico de ácido (RR-SS)-4-cloro-2-hidroxibenzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclo-hexil)fenílico de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metilbenzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclo-hexil)fenílico de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metoxi-benzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclo-hexil)fenílico de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-5-nitrobenzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclo-hexil)fenílico de ácido (RR-SS)-2',4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carboxílico em conjunto com os compostos estereoisoméricos correspondentes, em cada caso os seus derivados correspondentes, em particular amidas, ésteres ou éteres, e em cada caso os seus compostos fisiologicamente aceitáveis, em particular os seus sais e solvatos, particularmente de preferência cloridratos.

A forma de dosagem de acordo com a invenção é particularmente adequada para prevenir o abuso de um ingrediente activo opióide seleccionado de entre o grupo que compreende oxicodona, hidromorfona, morfina, tramadol e os seus derivados ou compostos fisiologicamente aceitáveis, de preferência os seus sais e solvatos, de preferência os seus cloridratos.

A forma de dosagem de acordo com a invenção é ainda mais particularmente para a prevenção do abuso de um ingrediente activo opióide seleccionado de entre o grupo constituído por (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol, (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-ciclohexano-1,3-diol, (1R,2R)-3-(2-dimetilaminonetil-ciclohexil)fenol, os seus sais fisiologicamente aceitáveis, de preferência cloridratos, os enantiómeros, estereoisómeros, diastereómeros e racematos fisiologicamente aceitáveis e os seus derivados fisiologicamente aceitáveis, de preferência éteres, ésteres ou amidas.

Estes compostos e o processo para a sua produção estão descritos em EP-A-693475 e EP-A-780369, respectivamente.

De modo a alcançar a necessária resistência à ruptura, é utilizado pelo menos um polímero sintético ou natural (C) que exhibe uma resistência à ruptura, medida utilizando o processo revelado no presente pedido, de pelo menos 500 N, no processo de acordo com a invenção.

De preferência, pelo menos um polímero é seleccionado para este fim de entre o grupo constituído por poli(óxidos de alquilenos), de preferência poli(óxidos de metileno), poli(óxidos de etileno), poli(óxidos de propileno), polietilenos, polipropilenos, poli(cloretos de vinilo), policarbonatos, polistirenos, poliacrilatos, os seus copolímeros e misturas de pelo menos duas das classes de polímeros ou polímeros indicados. Os polímeros são distinguidos por um peso molecular de pelo menos 0,5 milhões, determinado por medições reológicas. Os poli(óxidos de alquilenos) tais como os poli(óxidos de etileno), com um peso molecular de pelo menos

0,5 milhões, de preferência de pelo menos 1 milhão a 15 milhões, determinados por medições reológicas, são muito particularmente preferidos. Estes polímeros têm uma viscosidade a 25°C de 4500 a 17600 cP, medida numa solução aquosa a 5% em peso utilizando um viscosímetro Brookfield modelo RVF (haste no. 2 / velocidade rotacional 2 rpm), de 400 a 4000 cP, medida numa solução aquosa a 2% em peso utilizando o viscosímetro indicado (haste no. 1 ou 3 / velocidade rotacional 10 rpm) ou de 1650 a 10000 cP, medida numa solução aquosa a 1% em peso utilizando o viscosímetro indicado (haste no. 2 / velocidade rotacional 2 rpm).

Os polímeros são utilizados de preferência em forma de pó. Podem ser solúveis em água.

Os polímeros (C) estão presentes na mistura de formulação ou nas formas de dosagem produzidas de acordo com a invenção numa quantidade de pelo menos 30%, de preferência de pelo menos 50% a 99,9%, em relação à quantidade total.

[EA1]

Para alcançar a resistência à ruptura necessária para a forma de dosagem obtida de acordo com a invenção, é ainda possível adicionalmente utilizar pelo menos uma cera natural ou sintética (D) com uma resistência à ruptura, medida utilizando o processo revelado no presente pedido de pelo menos 500 N.

São utilizadas de preferência ceras com um ponto de amolecimento de pelo menos 60°C. A cera de carnaúba e a cera de abelha são particularmente preferidas. A cera de carnaúba é muito particularmente preferida. A cera de carnaúba é uma cera natural que é obtida a partir das folhas da palmeira carnaúba e tem um ponto de amolecimento de pelo menos 80°C. Quando o componente de cera (D) é utilizado adicionalmente, é utilizado em conjunto com pelo menos um polímero (C) em quantidades tais que a forma de dosagem exiba uma resistência à ruptura de pelo menos 500 N.

As substâncias auxiliares (B) que podem ser utilizadas são aquelas substâncias auxiliares conhecidas que são

convencionais para a formação de formas de dosagem sólidas. Estas são de preferência plastificantes, tais como polietilenoglicóis, substâncias auxiliares que influenciam a libertação do ingrediente activo, de preferência hidrófobas ou hidrófilas, de preferência polímeros hidrófilos, muito particularmente de preferência hidroxipropilmetilcelulose, e/ou antioxidantes. Os antioxidantes adequados são ácido ascórbico, butil-hidroxianisole, butil-hidroxitolueno, sais de ácido ascórbico, monotioglicerol, ácido fosforoso, vitamina C, vitamina E e os seus derivados, bissulfito de sódio, particularmente de preferência butil-hidroxitolueno (BHT) ou butil-hidroxianisole (BHA) e α -tocoferol.

O antioxidante é de preferência utilizado em quantidades de 0,01 a 10% em peso, de preferência de 0,03 a 5% em peso, em relação ao peso total da forma de dosagem.

A forma de dosagem à prova de abuso é produzida misturando inicialmente o ingrediente activo, o componente (C), opcionalmente o componente de cera (D), opcionalmente substâncias auxiliares (B) e opcionalmente pelo menos um dos outros componentes de prevenção de abuso (a) - (f) opcionalmente presentes listados abaixo e a mistura de formulação resultante é modelada por aplicação de força em artigos formados, de preferência a forma de dosagem.

A mistura de formulação é preparada num misturador conhecido dos peritos na especialidade. O misturador pode, por exemplo, ser um misturador de rolo, um misturador de agitação, um misturador de cisalhamento ou um misturador de circulação forçada.

A mistura de formulação resultante é de preferência modelada directamente por aplicação de força em artigos formados, de preferência a forma de dosagem, de preferência sem exposição a calor. A mistura de formulação pode, por exemplo, ser formada em comprimidos por formação directa de comprimidos. Na formação directa de comprimidos, a compressão é realizada com a assistência de uma ferramenta de formação de comprimidos, i.e., punção de base, punção de topo e matriz.

A mistura de formulação pode também ser primeiro granulada a depois moldada.

A moldação é realizada de preferência com aplicação de força, sendo aplicada uma força maior ou igual a 0,5 kN, de preferência de 1 a 100 kN. A força é exercida de preferência com a assistência de uma prensa, de preferência uma prensa de comprimidos com rolos de moldação ou cintas de moldação equipadas com rolos. A mistura de formulação pode também ser extrudida com a assistência de uma extrusora para originar um cordão que é singularizado em artigos formados possuindo o tamanho desejado. Se se efectuar o processamento com aquecimento durante a aplicação de força, o aquecimento deve permanecer abaixo de 60°C.

Se a mistura de formulação for processada para originar artigos formados com multipartículas, tais como grânulos, peletes, estes devem ter um tamanho mínimo de 0,5 mm, de preferência um tamanho de 1 a 3,5 mm. Antes de processamento adicional, estes artigos formados, se não tiverem um tamanho largamente uniforme, são de preferência classificados por tamanho. Esta classificação pode ter lugar com a assistência de um processo de crivagem.

No passo seguinte do processo c), os artigos formados são novamente expostos a força, em que quer antes quer durante a aplicação da força os artigos formados são aquecidos pelo menos até ao ponto de amolecimento do polímero (C), de preferência até acima de, ou igual, a 60°C. É aplicada uma força de pelo menos 0,1 kN, de preferência de 1 kN até 120 kN, particularmente de preferência até 100 kN, muito particularmente de preferência até no máximo 90 kN. Tal como é conhecido de qualquer perito na especialidade, a duração do tratamento com força é dependente da intensidade da força aplicada, do aquecimento antes ou durante a aplicação da força e opcionalmente do tamanho dos artigos formados e pode ser determinada por ensaios simples de tal forma que, após a aplicação da força, os artigos formados exibam uma resistência à ruptura de pelo menos 500 N, medida de acordo com o processo apresentado abaixo.

O aquecimento necessário pode ser monitorizado de preferência por uma medição de temperatura no interior de um artigo formado com a assistência de um sensor de temperatura.

A força pode ser aplicada continuamente ou descontinuamente com a assistência do dispositivo mencionado acima. O processo completo de acordo com a invenção pode processar-se continuamente e descontinuamente.

A Figura 1 mostra um dispositivo com o qual os artigos formados 1, no caso presente comprimidos, são expostos após aquecimento a força entre telas de moldação com rolos de pressão 2. As telas de moldação, que correm paralelas uma por cima e outra por baixo, são aqui providas com meios para acomodar os comprimidos. Uma folha/filme, de preferência uma folha de alumínio ou uma folha/filme funcional (não apresentada na Figura 1), pode também passar com as telas de tal forma que, durante a aplicação de força, o artigo formado 1, no caso presente um comprimido, possa ser simultaneamente provido de uma cobertura. Os artigos formados cobertos desta maneira podem ser divididos num número desejado de formas de dosagem unidas, tais como por exemplo embalagens blister.

Os artigos formados podem ser aquecidos das mais variadas maneiras. O aquecimento em fornos, i.e., com a assistência de uma atmosfera de gás aquecido ou com calor radiante é preferido. O aquecimento pode também ser efectuado por ondas electromagnéticas, em particular por microondas. Além dos fornos que são carregados em lotes descontínuos, os fornos túnel, nos quais os artigos formados são transportados continuamente através desses fornos, são também adequados. Numa variante de processo mais preferida, o calor é também introduzido nos artigos formados (1) por meio da tela transportadora.

O aquecimento processa-se de preferência sob uma atmosfera de gás protector, particularmente de preferência sob uma atmosfera de azoto.

Tal como anteriormente explicado, a força pode ser aplicada com a assistência de uma prensa de comprimidos, os artigos formados sendo fornecidos aquecidos ao molde. Em

particular, isto pode também ser combinado com a produção de comprimidos envolvidos, em que o material de revestimento exterior que é aplicado por pressão pode consistir em substâncias auxiliares ou numa mistura de ingrediente activo/substâncias auxiliares.

É particularmente preferido um processo no qual a aplicação de força de acordo com c) seja efectuada por rolos de moldação (ver Figura 1). Neste processo, os artigos formados aquecidos (1) são fornecidos a dois rolos de pressão em contra-rotação (2) que compreendem recessos de perfil para acomodar os comprimidos individuais. A aplicação de força sobre os artigos formados aquecidos (1) entre os rolos dá origem à resistência à ruptura desejada da forma de dosagem.

Este procedimento é também adequado para uma performance contínua, em que os artigos formados são fornecidos aos rolos por uma tela transportadora, por meio da qual, antes da força ser aplicada aos artigos formados, os ditos artigos são previamente directamente expostos a aquecimento no forno túnel, sob uma fonte de radiação ou através da tela.

Noutra concretização preferida, os artigos formados (1) são conduzidos num transportador (3), que compreende um perfil para os artigos formados (1) e é particularmente preferivelmente configurado como uma tela transportadora contínua. Este transportador (3) é alinhado com uma segunda tela de moldação (5) que do mesmo modo compreende um perfil parcial dos artigos formados (1), e é exercida força sobre ambos os lados das telas transportadoras. Este procedimento é apresentado na Figura 2.

No processo de acordo com a invenção, pode ser vantajoso aplicar agentes de libertação sobre os perfis de forma, nos quais é aplicada força aos artigos formados e sobre os artigos formados de modo que os artigos formados possam ser facilmente retirados das telas transportadoras ou dos rolos de pressão. Os agentes de libertação adequados são agentes de libertação farmacologicamente convencionais, tais como por exemplo talco, estearato de magnésio. Os agentes de libertação preferidos são aqueles que não alteram o seu estado de agregação à temperatura do processo.

Pode ainda ser vantajoso proporcionar auxiliares de libertação mecânica no dispositivo com o qual é aplicada a força, auxiliares de libertação esses que ejection activamente os artigos formados após a aplicação de força. Isto pode por exemplo processar-se por meio de orifícios através dos quais é soprado gás sob pressão ou por punções mecânicos.

O processo de acordo com a invenção pode ser acelerado e optimizado por arrefecimento rápido dos artigos formados após a aplicação de força de acordo com c). Isto pode processar-se por exemplo, conduzindo os artigos formados para ou através de uma câmara de arrefecimento ou pela sua introdução num meio de arrefecimento tal como por exemplo, num gás líquido.

As formas de dosagem obtidas de acordo com a invenção distinguem-se pelo facto de, devido à sua dureza, não poderem ser pulverizadas, por exemplo por trituração num almofariz mesmo se arrefecidas a baixas temperaturas. Isto virtualmente põe fora de questão o abuso oral ou parentérico, em particular intravenoso ou nasal.

No entanto, para prevenir qualquer possível abuso na eventualidade de cominuição e/ou pulverização da forma de dosagem obtida de acordo com a invenção que tenha apesar de tudo sido conseguida por aplicação de força extrema, as formas de dosagem obtidas de acordo com a invenção podem, numa concretização preferida, conter outros agentes que compliquem ou previnam o abuso como substâncias auxiliares (B).

A forma de dosagem à prova de abuso obtida de acordo com a invenção que compreende, além de um ou mais ingredientes activos com potencial de abuso, pelo menos um polímero endurecedor (C), opcionalmente substâncias auxiliares (B) e opcionalmente pelo menos uma cera (D), podem também do mesmo modo compreender pelo menos um dos seguintes componentes(a)-(e) como outras substâncias auxiliares opcionais (B):

- (a) pelo menos uma substância que irrite as passagens nasais e/ou a faringe,
- (b) pelo menos um agente de aumento da viscosidade que, com a assistência de uma quantidade mínima necessária de um

líquido aquoso, de preferência como um extracto aquoso obtido a partir da forma de dosagem, forma um gel que de preferência permanece visualmente distinguível quando introduzido numa outra quantidade de um líquido aquoso,

- (c) pelo menos um antagonista para cada um dos ingredientes activos com potencial de abuso,
- (d) pelo menos um emético,
- (e) pelo menos um corante como agente aversivo,
- (f) pelo menos uma substância amarga.

Os componentes (a) a (f) são adicionalmente, cada um individualmente, adequados para tornar a forma de dosagem de acordo com a invenção à prova de abuso. Assim, o componente (a) é de preferência adequado para tornar a forma de dosagem à prova de abuso nasal, oral e/ou parentérico, de preferência intravenoso, o componente (b) é de preferência adequado para a tornar à prova de abuso parentérico, particularmente de preferência intravenoso e/ou abuso oral, o componente (c) é de preferência adequado para a tornar à prova de abuso nasal e/ou parentérico, particularmente de preferência intravenoso, o componente (d) é adequado de preferência para a tornar à prova de abuso parentérico, de preferência intravenoso, e/ou abuso oral e/ou nasal, o componente (e) é adequado como dissuasor visual contra abuso oral ou parentérico e o componente (f) é adequado para a tornar à prova de abuso oral ou nasal. A utilização combinada de acordo com a invenção de pelo menos um dos componentes enunciados acima torna possível de uma forma ainda mais eficaz complicar o abuso de formas de dosagem obtidas de acordo com a invenção.

Numa concretização, a forma de dosagem de acordo com a invenção pode também compreender dois ou mais componentes (a)-(f) em combinação, de preferência (a), (b) e opcionalmente (c) e/ou (f) e/ou (e) ou (a), (b) e opcionalmente (d) e/ou (f) e/ou (e).

Noutra concretização, a forma de dosagem obtida de acordo com a invenção pode compreender todos os componentes (a)-(f).

Se a forma de dosagem obtida de acordo com a invenção compreender um componente de prevenção de abuso (a), as substâncias que irritam as passagens nasais e/ou a faringe que podem ser consideradas de acordo com a invenção são quaisquer substâncias que quando administradas através das passagens aéreas e/ou da faringe dão origem a uma reacção física que ou é de tal forma desagradável para o abusador que ele/ela não tem desejo ou não consegue continuar a administração, por exemplo, queimadura, ou então tem uma acção contrária à toma do ingrediente activo, por exemplo, devido a uma secreção nasal aumentada ou espirros. Estas substâncias que convencionalmente irritam as passagens nasais e/ou a faringe podem também provocar uma sensação muito desagradável ou mesmo uma dor insuportável quando administradas parentericamente, em particular por via intravenosa, de tal forma que o abusador não deseja ou não consegue continuar a tomar a substância.

As substâncias particularmente adequadas que irritam as passagens nasais e/ou a faringe são aquelas que provocam queimadura, comichão, uma urgência em espirrar, a formação aumentada de secreções ou uma combinação de pelo menos dois destes estímulos. As substâncias apropriadas e as suas quantidades que são convencionalmente utilizadas são conhecidas per se dos peritos na especialidade ou podem ser identificadas por ensaios preliminares simples.

A substância que irrita as passagens nasais e/ou a faringe do componente (a) é de preferência baseada num ou mais constituintes ou numa ou mais partes de planta de pelo menos uma droga de uma substância picante.

As drogas de substâncias picantes são conhecidas per se dos peritos na especialidade e são descritas por exemplo em "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" por Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2ª., edição revista, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-Nova-Iorque, 1982, pp. 82 e seq..

Uma unidade de dosagem é entendida como significando uma unidade de administração separada ou separável, tal como por exemplo um comprimido ou cápsula.

Um ou mais constituintes de pelo menos uma droga de uma substância picante seleccionada de entre o grupo constituído por *Allii sativi bulbus* (alho), *Asari rhizoma cum herba* (raiz e folhas de *Ásaro*), *Calami rhizoma* (raiz de *cálamo*), *Capsici fructus* (malagueta), *Capsici fructus acer* (pimenta de caiena), *Curcumae longae rhizoma* (raiz de *turmérico/açafrão*), *Curcumae xanthorrhizae rhizoma* (raiz da *açafrão da Índia*), *Galangae rhizoma* (raiz de *galanga*), *Myristicae semen* (noz *moscada*), *Piperis nigri fructus* (pimenta), *Sinapis albae semen*/*Erucae semen* (semente de *mostarda branca*), *Sinapis nigri semen* (semente de *mostarda preta*), *Zedoariae rhizoma* (raiz de *zedoária*) e *Zingiberis rhizoma* (*gengibre*), particularmente de preferência de entre o grupo constituído por *Capsici fructus* (malagueta), *Capsici fructus acer* (pimenta de caiena) e *Piperis nigri fructus* (pimenta), podem ser adicionados de preferência como componente (a) à forma de dosagem obtida pelo processo de acordo com a invenção.

Os constituintes das drogas de substâncias picantes compreendem de preferência compostos *o*-metoxi(metil)fenol, compostos amida ácidos, óleos de *mostarda* ou compostos sulfureto ou compostos derivados destes.

Particularmente e de preferência, pelo menos um constituinte das drogas de substâncias picantes é seleccionado de entre o grupo constituído por *miristicina*, *elemicina*, *isoeugenol*, β -*asarona*, *safrole*, *gingeroles*, *xantorrizol*, *capsaicinóides*, de preferência *capsaicina*, derivados de *capsaicina*, tais como *N-vanilil-9E-octadecenamida*, *di-hidrocapsaicina*, *nordi-hidrocapsaicina*, *homocapsaicina*, *norcapsaicina* e *nomorcapsaicina*, *piperina*, de preferência *trans-piperina*, *glucosinolatos*, de preferência à base de óleos de *mostarda* não voláteis, particularmente de preferência à base de *p-hidroxibenzilo* óleo de *mostarda*, *metilmercapto* óleo de *mostarda* ou *metilsulfonilo* óleo de *mostarda*, e compostos derivados destes constituintes.

A forma de dosagem obtida de acordo com a invenção pode conter de preferência as partes de plantas das drogas de substâncias picantes correspondentes numa quantidade de 0,01 a 30% em peso, particularmente de preferência de 0,1 a 0,5% em peso, em cada caso em relação ao peso total da unidade de dosagem.

Se um ou mais constituintes das drogas de substâncias picantes forem utilizados, a sua quantidade numa unidade de dosagem de acordo com a invenção será de preferência de 0,001 a 0,005% em peso, em relação ao peso total da unidade de dosagem.

Outra opção para prevenir o abuso da forma de dosagem obtida de acordo com a invenção consiste na adição de pelo menos um agente de aumento da viscosidade como componente de prevenção de abuso (b) adicional à forma de dosagem, o qual com a assistência de uma quantidade mínima necessária de um líquido aquoso forma um gel com o extracto obtido a partir da forma de dosagem, gel esse que é virtualmente impossível de administrar com segurança e que de preferência permanece visualmente distinguível quando introduzido numa quantidade adicional de um líquido aquoso.

Para os fins da presente invenção, visualmente distinguível significa que o gel que contém o ingrediente activo, formado com a assistência de uma quantidade mínima necessária de líquido aquoso, quando introduzido de preferência com uma agulha hipodérmica, numa quantidade adicional de líquido aquoso a 37°C, permanece substancialmente insolúvel e coeso e não pode ser disperso de um modo simples de maneira a poder ser administrado parentericamente com segurança, em particular por via intravenosa. O material, de preferência permanece distinguível durante pelo menos um minuto, de preferência durante pelo menos 10 minutos.

A viscosidade aumentada do extracto torna mais difícil ou mesmo impossível a sua passagem através de uma agulha ou a sua injeção. Se o gel permanecer visualmente distinguível, isto significa que o gel obtido por introdução numa quantidade adicional de líquido aquoso, por exemplo, por injeção no sangue, permanece inicialmente na forma de um fio largamente coeso o qual, apesar de poder ser de facto partido mecanicamente em fragmentos mais pequenos, não pode ser disperso ou mesmo dissolvido de tal forma que possa ser administrado parentericamente com segurança, em particular por via intravenosa. Em combinação com pelo menos um

componente (a) a (e) opcionalmente presente, isto conduz adicionalmente a uma queimadura desagradável, vômito, mau sabor e/ou aversão visual.

A administração intravenosa desse gel resultará muito provavelmente em obstrução de vasos sanguíneos, associada com danos sérios para a saúde do abusador.

Para verificar se um agente de aumento da viscosidade é adequado como componente (b) para utilização na forma de dosagem obtida de acordo com a invenção, o ingrediente activo é misturado com o agente de aumento da viscosidade e suspenso em 10 ml de água a uma temperatura de 25°C. Se isto resultar na formação de um gel que cumpra as condições acima enunciadas o agente de aumento da viscosidade correspondente é adequado para prevenir ou tornar aversivo o abuso das formas de dosagem de acordo com a invenção.

Se o componente (b) for adicionado à forma de dosagem obtida de acordo com a invenção, utiliza-se um ou mais agentes de aumento da viscosidade, os quais são seleccionados de entre o grupo constituído por celulose microcristalina com 11% em peso de carboximetilcelulose sódica (Avicel[®] RC 591), carboximetilcelulose sódica (Blanose[®], CMC-Na C300P[®], Frimulsion BLC-5[®], Tylose C300 P[®]), poli(ácido acrílico) (Carbopol[®] 980 NF, Carbopol[®] 981), farinha de alfarroba (Cesagum[®] LA-200, Cesagum[®] LID/150, Cesagum[®] LN-1), pectinas, de preferência de frutos citrinos ou maçãs (Cesapectin[®] HM Medium Rapid Set), amido de milho ceroso (C*Gel 04201[®]), alginato de sódio (Frimulsion ALG (E401)[®]), farinha de guar (Frimulsion BM[®], Polygum 26/1-75[®]), iota-carragenina (Frimulsion D021[®]), goma caraia, goma gelana (Kelcogel F[®], Kelcogel LT100[®]), galactomanano (Meyprogat 150[®]), farinha de alfarroba peruana (Polygum 43/1[®]), alginato de propilenoglicol (Protanal-Ester SD-LB[®]), hialuronato de sódio, adraganta, goma de alfarroba peruana (Vidogum SP 200[®]), polissacárido fermentado de goma gelana (K1A96), goma xantana (Xantural 180[®]). As xantanas são particularmente preferidas. Os nomes apresentados entre parêntesis são os nomes comerciais pelos quais os materiais são conhecidos comercialmente. Em geral, uma quantidade de 0,1 a 20% em peso, particularmente de preferência de 0,1 a 15% em peso, em

relação ao peso total da forma de dosagem do(s) agente(s) de aumento de viscosidade enunciado(s) é suficiente para preencher as condições acima referidas.

Os agentes de aumento da viscosidade do componente (b) quando proporcionados, estão presentes de preferência na forma de dosagem de acordo com a invenção em quantidades maiores ou iguais a 5 mg por unidade de dosagem, i.e. por unidade de administração.

Numa concretização particularmente preferida da presente invenção, os agentes de aumento da viscosidade utilizados como componente (b) são aqueles que, por extracção da forma de dosagem com a quantidade mínima necessária de líquido aquoso, formam um gel que encerra bolhas de ar. Os geles resultantes são distinguíveis por uma aparência turva que fornece ao abusador um aviso óptico adicional e o/a desencoraja de administrar o gel parentericamente.

O componente (c) pode também servir opcionalmente como agente de aumento da viscosidade adicional que forma um gel com a assistência de uma quantidade mínima necessária de líquido aquoso.

É também possível formular o agente de aumento da viscosidade e os outros constituintes na forma de dosagem obtida de acordo com a invenção com uma disposição mutuamente separada espacialmente.

Para desencorajar e prevenir o abuso, a forma de dosagem obtida de acordo com a invenção pode ainda compreender o componente (c), designadamente um ou mais antagonistas para o ingrediente activo ou ingredientes activos com potencial de abuso, em que os antagonistas estão de preferência separados espacialmente dos constituintes remanescentes da forma de dosagem obtida de acordo com a invenção e, quando utilizada correctamente, não exercem nenhum efeito.

Os antagonistas adequados para prevenção do abuso dos ingredientes activos são conhecidos per se dos peritos na especialidade e podem estar presentes na forma de dosagem obtida de acordo com a invenção tal qual ou na forma dos

derivados correspondentes, em particular ésteres ou éteres ou em cada caso na forma de compostos fisiologicamente aceitáveis correspondentes, em particular na forma dos seus sais ou solvatos.

Se o ingrediente activo presente na forma de dosagem for um opiáceo ou um opióide, o antagonista utilizado é de preferência um antagonista seleccionado de entre o grupo constituído por naloxona, naltrexona, nalmeveno, nalid, nalmexona, nalorфина ou nalufina, em cada caso opcionalmente na forma de um composto correspondente fisiologicamente aceitável, em particular na forma de uma base, de um sal ou solvato. Os antagonistas correspondentes, em que é proporcionado o componente (c) são, de preferência, utilizados numa quantidade maior do que, ou igual a, 1 mg, particularmente de preferência numa quantidade de 3 a 100 mg, muito particularmente de preferência numa quantidade de 5 a 50 mg por forma de dosagem, i.e. por unidade de administração.

Se a forma de dosagem obtida de acordo com a invenção compreender um estimulante como ingrediente activo, o antagonista é de preferência um neuroléptico, de preferência pelo menos um composto seleccionado de entre o grupo constituído por haloperidol, prometazina, flufenazina, perfenazina, levomepromazina, tioridazina, perazina, clorpromazina, clorprotixina, zuclopentixol, flupentixol, protipendil, zotepina, benperidol, pipamperona, melperona e bromperidol.

A forma de dosagem obtida de acordo com a invenção compreende de preferência estes antagonistas numa dose terapêutica convencional conhecida dos peritos na especialidade, particularmente de preferência numa quantidade de duas a três vezes a dose convencional por unidade de administração.

Se a combinação para desencorajar e prevenir o abuso da forma de dosagem obtida de acordo com a invenção compreender o componente (d), pode compreender pelo menos um emético que está de preferência presente numa disposição espacialmente separada dos outros componentes da forma de dosagem de acordo

com a invenção e, quando correctamente utilizada, não se pretende que exerça o seu efeito no organismo.

Os eméticos adequados para prevenir o abuso de um ingrediente activo são conhecidos per se dos peritos na especialidade e podem estar presentes na forma de dosagem obtida de acordo com a invenção como tal ou na forma de derivados correspondentes, em particular ésteres ou éteres ou em cada caso na forma dos compostos fisiologicamente aceitáveis correspondentes, em particular na forma dos seus sais ou solvatos.

Um emético à base de um ou mais constituintes de raiz de ipecacuanha (ipecac), de preferência à base do constituinte emetina pode de preferência ser considerado na forma de dosagem obtida de acordo com a invenção, tal como descrito, por exemplo, em "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" por Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2ª, edição revista, Gustav Fischer Verlag, Estugarda, Nova Iorque, 1982.

A forma de dosagem obtida de acordo com a invenção pode compreender de preferência o emético emetina como componente (d), de preferência numa quantidade maior do que, ou igual a, 3 mg, particularmente de preferência numa quantidade maior do que, ou igual a, 10 mg e muito particularmente de preferência numa quantidade maior do que, ou igual a, 20 mg por forma de dosagem, i.e. unidade de administração.

Pode também ser utilizada apomorfina como emético na formulação à prova de abuso de acordo com a invenção, de preferência numa quantidade de ≥ 3 mg, particularmente de preferência ≥ 5 mg e muito particularmente de preferência ≥ 7 mg por unidade de administração.

Se a forma de dosagem obtida de acordo com a invenção contiver o componente (e) como substância auxiliar adicional de prevenção de abuso, a utilização desse corante provoca uma coloração intensa de uma solução aquosa correspondente, em particular quando é efectuada uma tentativa de extracção do ingrediente activo para administração parentérica, de preferência intravenosa, coloração essa que pode actuar como dissuasora para o abusador potencial. O abuso oral que começa

convencionalmente por meio de extracção aquosa do ingrediente activo, pode também ser evitado por esta coloração. Os corantes adequados e as quantidades requeridas para a dissuasão necessária podem ser encontrados em WO 03/015531.

Se a forma de dosagem obtida de acordo com a invenção contiver o componente (f) como substância auxiliar adicional para prevenção de abuso, esta adição de pelo menos uma substância amarga e a consequente deterioração do sabor da forma de dosagem previne adicionalmente o abuso oral e/ou nasal.

As substâncias amargas adequadas e as quantidades eficazes para utilização podem ser encontradas em US-2003/0064099 A1. As substâncias amargas adequadas são de preferência óleos aromáticos, de preferência óleo de menta, óleo de eucalipto, óleo de amêndoa amarga, mentol, substâncias de aromas de frutos, de preferência substâncias de aromas a partir de limões, laranjas, limas, uvas ou misturas destes e/ou benzoato de denatónio. O benzoato de denatónio é particularmente preferido.

A forma de dosagem sólida obtida de acordo com a invenção é adequada para administração oral, vaginal ou rectal a humanos e animais. A forma de dosagem não está de preferência em forma de filme. A forma de dosagem administrável oralmente de acordo com a invenção pode assumir uma forma em multipartículas, de preferência na forma de microcomprimidos, microcápsulas, micropelletes, grânulos, esferóides, pérolas ou pelletes, opcionalmente embalados em cápsulas ou comprimidos em comprimidos. As formas de multipartículas têm de preferência um tamanho mínimo de 0,5 mm, particularmente de preferência no intervalo de 1 a 3,5 mm. Dependendo da forma de dosagem desejada, são também utilizadas opcionalmente substâncias auxiliares (B) para a formulação da forma de dosagem.

Numa outra concretização preferida, a forma de dosagem de acordo com a invenção assume a forma de um comprimido, de uma cápsula ou tem a forma de um sistema terapêutico osmótico oral (OROS) de preferência se pelo menos um outro componente de prevenção de abuso (a)-(f) estiver também presente.

Se os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) estiverem presentes na forma de dosagem obtida de acordo com a invenção, deve ser tomado cuidado para assegurar que são formulados de maneira tal ou que estejam presentes numa dose tão baixa que, quando correctamente administrada, a forma de dosagem consegue não proporcionar virtualmente nenhum efeito que prejudique o paciente ou a eficácia do ingrediente activo.

Se a forma de dosagem produzida de acordo com a invenção contiver o componente (d) e/ou (f), a dosagem deve ser seleccionada de tal forma que quando correctamente administrada oralmente não seja provocado nenhum efeito negativo. Se, no entanto, a dosagem pretendida for excedida inadvertidamente, em particular por crianças, ou na eventualidade de abuso, são produzidos náusea, ou uma inclinação para o vómito ou um mau sabor. A quantidade particular do componente (d) e/ou (f) que podem ainda ser tolerados pelo paciente na eventualidade de administração oral correcta pode ser determinada por um perito na especialidade por simples ensaio preliminar.

Se, no entanto, independentemente do facto de a forma de dosagem produzida de acordo com a invenção ser virtualmente impossível de pulverizar, a forma de dosagem contendo os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) for proporcionada com protecção, estes componente devem ser utilizados numa dosagem que seja suficientemente elevada para que, quando abusivamente administrados, dêem origem a um efeito negativo intenso no abusador. Isto é conseguido de preferência por separação espacial de pelo menos o ingrediente activo ou ingredientes activos dos componentes (c) e/ou (d) e/ou (f), em que o ingrediente activo ou ingredientes activos está/estão presentes em pelo menos uma subunidade (X) e os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) está/estão presentes em pelo menos uma subunidade (Y), e em que, quando a forma de dosagem é administrada correctamente, os componentes (c), (d) e (f) não exercem o seu efeito ao serem tomados e/ou no organismo e os componentes remanescentes da formulação, em particular o componente (C), são idênticos.

Se a forma de dosagem de acordo com a invenção compreender pelo menos 2 dos componentes (c) e (d) ou (f), estes podem, cada um, estar presentes na mesma ou em subunidades diferentes (Y). De preferência, quando presentes, todos os componentes (c) e (d) e (f) estão presentes numa e mesma subunidade (Y).

Para os fins da presente invenção, as subunidades são formulações sólidas que em cada caso, além das substâncias auxiliares convencionais conhecidas dos peritos na especialidade, contêm o(s) ingrediente(s) activo(s), de preferência também pelo menos um polímero (C) e o componente opcionalmente presente (D) e opcionalmente pelo menos um dos componentes opcionalmente presentes (a) e/ou (b) e/ou (e) ou de preferência em cada caso, pelo menos um polímero (C) e opcionalmente (D) e o(s) antagonista(s) e/ou emético(s) e/ou componente (e) e/ou componente (f) e opcionalmente pelo menos um dos componentes opcionalmente presentes (a) e/ou (b). Deve ser tomado cuidado para assegurar que cada uma das subunidades é formulada de acordo com o processo acima enunciado de acordo com a invenção, se for desejada ou necessária perícia mecânica.

Uma vantagem substancial da formulação separada de ingredientes activos dos componentes (c) ou (d) ou (f) em subunidades (X) e (Y) da forma de dosagem produzida de acordo com a invenção é que, quando correctamente administrada, os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) são dificilmente libertados na toma e/ou no organismo ou são libertados em quantidades tão pequenas que não exercem nenhum efeito que prejudique o paciente ou o sucesso terapêutico ou, na passagem através do organismo do paciente são apenas libertados em locais onde não podem ser suficientemente absorvidos para serem eficazes. Quando a forma de dosagem é administrada correctamente, de preferência dificilmente algum dos componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) é libertado para o organismo do paciente ou é apercebido pelo paciente.

Um perito na especialidade entenderá que as condições acima definidas podem variar em função dos componentes particulares (c), (d) e/ou (f) utilizados e da formulação das subunidades ou da forma de dosagem. A formulação óptima para

a forma de dosagem particular pode ser determinada por simples ensaio preliminar. O que é vital, se necessário para prevenção do abuso, é que cada subunidade contenha o polímero (C) e tenha sido formulada da maneira definida e produzida de acordo com a invenção.

Se, ao contrário das expectativas, o abusador conseguir fragmentar essa forma de dosagem de acordo com a invenção que compreende os componentes (c) e/ou (e) e/ou (d) e/ou (f) em subunidades (Y), com o objectivo de abusar do ingrediente activo e obter um pó que seja extraído com um agente de extracção adequado, não apenas o ingrediente activo mas também o componente particular (c) e/ou (e) e/ou (f) e/ou (d) será obtido numa forma na qual não pode ser facilmente separado do ingrediente activo, de tal forma que quando a forma de dosagem que foi alterada é administrada, em particular por administração oral e/ou parentérica, exercerá o seu efeito na toma e/ou no organismo em combinação com um efeito adicional negativo sobre o abusador correspondente ao componente (c) e/ou (d) e/ou (f) ou, quando é feita a tentativa de extrair o ingrediente activo, a coloração actuará como dissuasora e prevenirá desta forma o abuso da forma de dosagem.

Uma forma de dosagem de acordo com a invenção em que o ingrediente activo ou ingredientes activos está/estão separado(s) espacialmente dos componentes (c), (d) e/ou (e), de preferência por formulação em subunidades diferentes, pode ser formulada de muitas maneiras diferentes, em que as subunidades correspondentes podem cada uma estar presentes na forma de dosagem de acordo com a invenção em qualquer disposição espacial desejada em relação umas às outras, desde que as condições enunciadas acima para a libertação dos componentes (c) e/ou (d) sejam satisfeitas.

Um perito na especialidade entenderá que o(s) componente(s) (a) e/ou (b) que também estão opcionalmente presentes podem de preferência ser formulados na forma de dosagem produzida de acordo com a invenção tanto nas subunidades particulares (X) e (Y) como na forma de subunidades independentes correspondentes às subunidades (X) e (Y), desde que nem o desempenho anti-abuso nem a libertação

do ingrediente activo, no caso de administração correcta, sejam prejudicados pela natureza da formulação e o polímero (C) está de preferência incluído na formulação e a formulação é de preferência realizada de acordo com o processo de acordo com a invenção.

Numa concretização preferida da forma de dosagem produzida de acordo com a invenção, as subunidades (X) e (Y) estão presentes sob a forma de multipartículas, em que são preferidos grânulos, esferóides, pérolas ou peletes e a mesma forma, i.e. conformação, é seleccionada tanto para a subunidade (X) como para a subunidade (Y), de tal forma que não é possível separar as subunidades (X) de (Y) por selecção mecânica. As formas de multipartículas são de preferência de um tamanho no intervalo de 0,5 a 3,5 mm, de preferência de 0,5 a 2 mm.

As subunidades (X) e (Y) na forma de multipartículas podem também de preferência ser embaladas numa cápsula ou ser moldadas por pressão num comprimido, em que a formulação final em cada caso processa-se de modo tal que as subunidades (X) e (Y) ficam também retidas na forma de dosagem resultante.

As subunidades de multipartículas (X) e (Y) de forma idêntica não devem também ser visualmente distinguíveis uma da outra de modo que o abusador não as possa separar uma da outra por simples selecção. Isto pode ser alcançado, por exemplo pela aplicação de revestimentos idênticos que, além da sua função de disfarce podem também incorporar outras funções tais como, por exemplo, libertação retardada de um ou mais ingredientes activos ou providenciamento de um acabamento resistente a fluidos gástricos sobre as subunidades particulares.

As subunidades de multipartículas podem também ser formuladas como uma forma de dosagem oral, como uma pasta ou suspensão em meios de suspensão farmacêuticamente seguros.

Noutra concretização preferida da presente invenção as subunidades (X) e (Y) são em cada caso dispostas em camadas umas em relação às outras.

As subunidades em camadas (X) e (Y) são dispostas de preferência para este fim verticalmente ou horizontalmente em relação umas às outras na forma de dosagem produzida de acordo com a invenção, em que em cada caso uma ou mais subunidades em camadas (X) e uma ou mais subunidades em camadas (Y) podem estar presentes na forma de dosagem de tal forma que, além das sequências de camadas preferidas (X)-(Y) ou (X)-(Y)-(X), podem ser consideradas quaisquer outras sequências de camadas, opcionalmente em combinação com camadas contendo os componentes (a) e/ou (b).

Outra forma de dosagem preferida produzida de acordo com a invenção é uma em que a subunidade (Y) forma um núcleo que é completamente envolvido pela subunidade (X), em que pode estar presente uma camada de separação (Z) entre as ditas camadas. Essa estrutura é de preferência também adequada para as formas de multipartículas acima referidas, em que ambas as subunidades (X) e (Y) e uma camada de separação opcionalmente presente (Z) que deve de preferência satisfazer os requisitos de dureza de acordo com a invenção, são então formuladas numa só forma de multipartículas utilizando o processo de acordo com a invenção.

Noutra concretização preferida da forma de dosagem produzida de acordo com a invenção, a subunidade (X) forma um núcleo que é envolvido pela subunidade (Y) em que esta última compreende pelo menos um canal que conduz do núcleo à superfície da forma de dosagem.

A forma de dosagem produzida de acordo com a invenção pode compreender, entre uma camada da subunidade (X) e uma camada da subunidade (Y), em cada caso uma ou mais, de preferência uma camada de separação opcionalmente intumescível (Z) que serve para separar a subunidade (X) espacialmente da (Y).

Se a forma de dosagem produzida de acordo com a invenção compreender as subunidades em camadas (X) e (Y) e uma camada de separação opcionalmente presente (Z) numa disposição pelo menos parcialmente vertical ou horizontal, a forma de dosagem toma de preferência a forma de um comprimido, de um

coextrudido ou de um laminado, o qual foi produzido utilizando o processo de acordo com a invenção.

Numa concretização particularmente preferida, a totalidade da superfície livre da subunidade (Y) e opcionalmente pelo menos parte da superfície livre da(s) subunidade(s) (X) e opcionalmente pelo menos parte da superfície livre da(s) camada(s) de separação opcionalmente presente(s) (Z), pode ser revestida com pelo menos uma camada barreira (Z') que evita a libertação do componente (c) e/ou (e) e/ou (d) e/ou (f). A camada barreira (Z') deve de preferência cumprir também as condições de dureza de acordo com a invenção.

Outra concretização particularmente preferida da forma de dosagem produzida de acordo com a invenção compreende uma disposição vertical ou horizontal das camadas das subunidades (X) e (Y) e pelo menos uma camada de deslocação (p) disposta entre elas e opcionalmente uma camada de separação (Z) em cuja forma de dosagem a totalidade da superfície livre da estrutura em camadas constituída pelas subunidades (X) e (Y), a camada de deslocação e a camada de separação opcionalmente presente (Z), é providenciada com um revestimento semipermeável (E) que é permeável a um meio de libertação, i.e. convencionalmente um líquido fisiológico, mas substancialmente impermeável ao ingrediente activo e ao componente (c) e/ou (d) e/ou (f), e em que este revestimento (E) compreende pelo menos uma abertura para libertação do ingrediente activo na área da subunidade (X).

Uma forma de dosagem correspondente é conhecida dos peritos na especialidade, por exemplo sob o nome de sistema terapêutico osmótico oral (OROS), tal como o são os materiais e processos adequados para a sua produção, *inter alia* de US 4612008, US 4765989 e US 4783337.

Noutra concretização preferida, a subunidade (X) da forma de dosagem produzida de acordo com a invenção apresenta-se na forma de um comprimido do qual a face do lado e opcionalmente uma das duas faces principais estão cobertas com uma camada barreira (Z') contendo o componente (c) e/ou (d) e/ou (f).

Um perito na especialidade entenderá que as substâncias auxiliares da(s) subunidade(s) (X) ou (Y) e da(s) camada(s) de separação opcionalmente presente(s) (Z) e/ou da(s) camada(s) barreira (Z') utilizadas na produção de acordo com a invenção da forma de dosagem respectiva, variarão em função da sua disposição na forma de dosagem, do modo de administração e em função do ingrediente activo particular, dos componentes opcionalmente presentes (a) e/ou (b) e/ou (e) e do componente (c) e/ou (d) e/ou (f). Os materiais que têm as propriedades necessárias são em cada caso conhecidos per se de um perito na especialidade.

Se a libertação do componente (c) e/ou (d) e/ou (f) da subunidade (Y) da forma de dosagem produzida de acordo com a invenção for evitada com a assistência de uma cobertura, de preferência uma camada barreira, a subunidade pode consistir em materiais convencionais conhecidos dos peritos na especialidade, desde que contenham pelo menos um polímero (C) e opcionalmente (D) e tenham de preferência sido produzidos de acordo com a invenção.

Se não for proporcionada uma camada barreira (Z') para evitar a libertação do componente (c) e/ou (d) e/ou (f), os materiais das subunidades devem ser seleccionados de tal forma que a libertação do componente particular (c) e/ou (d) da subunidade (Y) seja virtualmente impedida.

Os materiais que são enumerados abaixo como sendo adequados para a produção da camada barreira podem ser de preferência utilizados para este fim.

Os materiais preferidos são aqueles que são seleccionados de entre o grupo que compreende alquilceluloses, hidroxialquilceluloses, glucanos, escleroglucanos, mananos, xantanos, copolímeros de poli[bis(p-carboxifenoxi)propano e ácido sebácico, de preferência numa razão molar de 20:80 (disponível comercialmente sob o nome Polifeprosan 20®), carboxi-metilceluloses, éteres de celulose, ésteres de celulose, nitroceluloses, polímeros à base de ácido (met)acrílico e os seus ésteres, poliamidas, policarbonatos, polialquilenos,

polialquilenoglicóis, óxidos de polialquileno, tereftalatos de polialquileno, poli(álcoois vinílicos), poli(éteres vinílicos), poli(ésteres vinílicos), polivinilos halogenados, poliglicólidos, polisiloxanos e poliuretanos e os seus copolímeros.

Os materiais particularmente adequados podem ser seleccionados de entre o grupo que compreende metilcelulose, etilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxibutilmetilcelulose, acetato de celulose, propionato de celulose (de baixo, médio ou alto peso molecular), acetato propionato de celulose, acetato butirato de celulose, acetato ftalato de celulose, carboximetilcelulose, triacetato de celulose, celulose sulfato sódico, metacrilato de polimetilo, metacrilato de polietilo, metacrilato de polibutilo, metacrilato de poliisobutilo, metacrilato de poli-hexilo, metacrilato de poliisodecilo, poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo), polietileno, polietileno de baixa densidade, polietileno de alta densidade, polipropileno, polietilenoglicol, poli(óxido de etileno), tereftalato de polietileno, poli(álcool vinílico), poli(éter vinilisobutílico), poli(acetato de vinilo) e poli(cloreto de vinilo).

Os copolímeros particularmente adequados podem ser seleccionados de entre o grupo que compreende copolímeros de metacrilato de butilo e metacrilato de isobutilo, copolímeros de éter metilvinílico e ácido maleico de alto peso molecular, copolímeros de éter metilvinílico e éster monoetílico de ácido maleico, copolímeros de álcool vinílico e acetato de vinilo.

Outros materiais que são particularmente adequados para formulação da camada barreira são policaprolactona cheia com amido (WO 98/20073), poliésteramidas alifáticas (DE 19753534 A1, DE 19800698 A1, EP 0820698 A1), poliéster uretanos alifáticos e aromáticos (DE 19822979), poli-hidroxi-alcanoatos, em particular poli-hidroxibutiratos, poli-hidroxivaleratos, caseína (DE 4309528), polilactidas e copolilactidas (EP 0980894 A1).

Os materiais mencionados acima podem opcionalmente ser misturados com outras substâncias auxiliares convencionais conhecidas dos peritos na especialidade, de preferência seleccionadas de entre o grupo que compreende monoestearato de glicerilo, derivados de triglicéridos semi-sintéticos, óleo de rícino hidrogenado, palmitoestearato de glicerilo, beenato de glicerilo, polivinilpirrolidona, gelatina, estearato de magnésio, ácido esteárico, estearato de sódio, talco, benzoato de sódio, ácido bórico e sílica coloidal, ácidos gordos, triglicéridos substituídos, glicéridos, polioxialquilenoglicóis e seus derivados.

Se a forma de dosagem produzida de acordo com a invenção compreender uma camada de separação (Z'), essa camada, tal como a subunidade não coberta (Y) pode consistir de preferência nos materiais citados acima descritos para a camada barreira. Um perito na especialidade compreenderá que a libertação do ingrediente activo ou do componente (c) e/ou (d) da subunidade particular pode ser controlada pela espessura da camada de separação.

A forma de dosagem produzida de acordo com a invenção exhibe libertação controlada do ingrediente activo. É de preferência adequada para administração diária repetida a pacientes, tal como por exemplo para combate da dor em pacientes humanos.

A forma de dosagem produzida de acordo com a invenção pode compreender um ou mais ingredientes activos pelo menos parcialmente numa outra forma de libertação retardada, em que a libertação retardada pode ser conseguida com a assistência de materiais convencionais e processos conhecidos de um perito na especialidade, por exemplo, por inclusão do ingrediente activo numa matriz de libertação retardada ou por aplicação de um ou mais revestimentos de libertação retardada. A libertação do ingrediente activo deve, no entanto, ser controlada de tal modo que as condições enunciadas acima sejam cumpridas em cada caso, por exemplo que na eventualidade de administração correcta da forma de dosagem, o ingrediente activo ou ingredientes activos sejam virtualmente completamente libertados antes do componente opcionalmente presente (c) e/ou (d) poder exercer um efeito prejudicial.

A adição de materiais que efectivam a libertação controlada não deve além disso prejudicar a dureza necessária.

A libertação controlada a partir da forma de dosagem de acordo com a invenção é de preferência alcançada por inclusão do ingrediente activo numa matriz. As substâncias auxiliares que actuam como material de matriz controlam a libertação do ingrediente activo. Os materiais de matriz podem, por exemplo, ser hidrófilos, materiais formadores de gel, a partir dos quais a libertação do ingrediente activo se processa principalmente por difusão, ou materiais hidrófobos a partir dos quais a libertação do ingrediente activo se processa principalmente por difusão a partir dos poros na matriz.

Os materiais hidrófobos fisiologicamente aceitáveis que são conhecidos dos peritos na especialidade podem ser utilizados como materiais de matriz. Os polímeros, particularmente de preferência éteres de celulose, ésteres de celulose e/ou resinas acrílicas são utilizados de preferência como materiais de matriz hidrófilos. A etilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroximetilcelulose, poli(ácido (met)acrílico) e/ou os seus derivados, tais como os seus sais, amidas ou ésteres são muito particularmente utilizados de preferência como materiais de matriz.

Os materiais de matriz preparados a partir de materiais hidrófobos, tais como polímeros hidrófobos, ceras, gorduras, ácidos gordos de cadeia longa, álcoois gordos ou os seus ésteres ou éteres ou misturas correspondentes são também preferidos. Os mono- ou diglicéridos de ácidos gordos C12-C30 e/ou de álcoois gordos C12-C30 e/ou ceras ou suas misturas são particularmente de preferência utilizados como materiais hidrófobos.

É também possível utilizar misturas dos materiais hidrófilos e hidrófobos acima referidos como materiais de matriz.

O componente (C) e o componente opcionalmente presente (D) que serve para alcançar a resistência à ruptura de pelo menos 500 N que é obtida de acordo com a invenção, podem além disso eles próprios servir como materiais de matriz adicionais.

Se a forma de dosagem produzida de acordo com a invenção se destinar a administração oral, pode também de preferência compreender um revestimento que seja resistente a sucos gástricos e se dissolva em função do valor de pH do ambiente de libertação.

Por meio deste revestimento, é possível assegurar que a forma de dosagem produzida de acordo com a invenção passa através do estômago sem se dissolver e o ingrediente activo é apenas libertado nos intestinos. O revestimento que é resistente aos sucos gástricos dissolve-se de preferência a um valor de pH compreendido entre 5 e 7,5.

Os materiais e processos correspondentes para a libertação controlada de ingredientes activos e para a aplicação de revestimentos que sejam resistentes a sucos gástricos são conhecidos dos peritos na especialidade, por exemplo de "Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" por Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1ª edição, 1998, Medpharm Scientific Publishers.

Processo para determinação da resistência à ruptura

- A) Para verificar se um polímero pode ser utilizado como componente (C) ou (D), o polímero é prensado para formar um comprimido com um diâmetro de 10 mm e uma altura de 5 mm utilizando uma força de 150 N a uma temperatura que corresponde pelo menos ao ponto de amolecimento do polímero e é determinada com a assistência de um diagrama DSC do polímero. Utilizando comprimidos produzidos desta maneira, a resistência à ruptura é determinada com o dispositivo descrito abaixo de acordo com o processo para determinação da resistência à ruptura de comprimidos publicado na Farmacopeia Europeia

de 1997, pp. 143, 144, processo no. 2.9.8. O dispositivo utilizado para a medição é um aparelho de ensaio de modelo de bancada monocoluna com a designação "TMTC-FR2.5 TH.D09" de Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemanha, $F_{max} = 2,5$ kN com um percurso máximo de 1150 mm, que deve ser montado com uma coluna e uma haste, um espaço livre por trás de 100 mm e uma velocidade de ensaio ajustável entre 0,1 e 800 mm/min, em conjunto com software testControl. A medição é efectuada utilizando um pistão de pressão com inserções aparafusadas e um cilindro (diam. 10 mm), um transdutor de força, F_{max} . 1 kN, diâmetro = 8 mm, classe 0,5 de 10 N, classe 1 de 2 N para ISO 7500-1, com certificado de ensaio do fabricante M para DIN 55350-18 (força bruta Zwick $F_{max} = 1,45$ kN) (todos os dispositivos de Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemanha) com no. de série BTC-FR 2.5 TH. D09 para o aparelho de ensaio, no. de série BTC-LC 0050N. P01 para o transdutor de força, no. de série BO 70000 S06 para o dispositivo de centralização.

A Figura 3 mostra a medição da resistência à ruptura de um comprimido, em particular o dispositivo de ajustamento (g) do comprimido (4) utilizado para este fim antes e durante a medição. Para este fim, o comprimido (4) é mantido entre o prato de pressão superior (1) e o prato de pressão inferior (3) do aparelho de aplicação de força (não apresentado) com a assistência de dois grampos de fixação de 2 partes, que estão em cada caso firmemente apertados (não apresentado) com o prato de pressão superior e inferior, uma vez estabelecido o espaçamento (5) necessário para acomodar e centrar o comprimido a ser medido. O espaçamento (5) pode ser estabelecido movendo os grampos de fixação de 2 partes horizontalmente para fora ou para dentro em cada caso sobre o prato de pressão sobre o qual estiverem montados.

Os comprimidos que se considera serem resistentes à ruptura sob uma carga específica incluem não apenas aqueles que não se partiram mas também aqueles que possam ter sofrido deformação plástica sob a acção da força.

A resistência à ruptura das formas de dosagem obtidas de acordo com a invenção é determinada pelo processo de medição enunciado, sendo também ensaiadas outras formas de dosagem que não comprimidos.

A invenção é explicada abaixo com referência a Exemplos. Estas explicações são apresentadas meramente a título de exemplo e não restringem o conceito geral da invenção.

Exemplos

Utilizou-se cloridrato de tramadol como ingrediente activo numa série de Exemplos. O cloridrato de tramadol foi utilizado, apesar de não ser um ingrediente activo que convencionalmente tenha potencial de abuso, porque não é regulado pela legislação de narcóticos Alemã, simplificando assim o trabalho experimental. O tramadol é, além disso, um membro da classe opióide com excelente solubilidade em água.

Exemplo 1:

Componentes	Por comprimido	Lote completo
Tramadol HCl	100,0 mg	60,0 g
Poli(óxido de etileno), NF, MFI (190°C a 21,6 kg/10 min) PM 7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	221,0 mg	132,6 g
Hidroxipropilmetilcelulose 100000 cP (Metholose 90 SH 100000)	20,0 mg	12,0 g
Estearato de magnésio	9,0 mg	5,4 g
Peso total	350,0 mg	210,0 g

Cloridrato de tramadol e poli(óxido de etileno) em pó e hidroxipropilmetilcelulose foram misturados num misturador de queda livre. Adicionou-se então estearato de magnésio em pó e misturou-se. A mistura em pó foi prensada em comprimidos numa prensa excêntrica Korsch EK0. A ferramenta de formação de comprimidos tem um diâmetro de 10 mm e um raio de curvatura de 8 mm. Estes comprimidos foram ainda processados com a assistência de um selante térmico de laboratório (Kopp selante de laboratório SPGE 20, sistema de ensaio da adesão Quente & Fria e da resistência da costura formada por selagem

térmica da Kopp). As barras de selagem foram substituídas por dois varões de metal, tendo sido formada em cada um uma concavidade com um diâmetro de 10 mm e um raio de 8 mm. A superfície da concavidade é revestida com Teflon. Uma vez as barras ajustadas no selante térmico, duas concavidades complementares produzem uma forma de lente na qual os comprimidos são em cada caso colocados.

As barras de selagem térmica foram aquecidas previamente a 130°C, os comprimidos introduzidos e em seguida foi exercida uma força de 750 N durante 2,5 min.

A resistência à ruptura dos comprimidos é determinada utilizando o processo descrito acima. Não ocorreu qualquer ruptura quando foi aplicada uma força de 500 N. Os comprimidos não puderam ser fragmentados utilizando um martelo, nem a assistência de um almofariz e pilão.

A libertação *in vitro* do ingrediente tramadol a partir dos comprimidos foi determinada num aparelho com agitador de pá com cesto de acordo com a Farm. Eur.. A temperatura do meio de libertação era de 37°C e a velocidade rotacional do agitador 75 min⁻¹. O meio de libertação utilizado foi um suco intestinal de pH 6,8. A quantidade de ingrediente activo libertada em cada caso para o meio de dissolução a cada tempo foi determinada por espectrofotometria.

Tempo	Quantidade de ingrediente activo libertada
30 min	21%
240 min	70%
480 min	94%
720 min	100%

Exemplo 2:

Componentes	Por comprimido	Lote completo
Tramadol HCl	100,0 mg	60,0 g
Poli(óxido de etileno), NF, MFI (190°C a 21,6 kg/10 min) PM 5000000 (Coagulante Polyox WSR, Dow Chemicals)	221,0 mg	132,6 g
Hidroxipropilmetilcelulose 100000 cP (Metholose 90 SH 100000)	20,0 mg	12,0 g
Estearato de magnésio	9,0 mg	5,4 g
Peso total	350,0 mg	210,0 g

Tal como referido no Exemplo 1, foram produzidos comprimidos com um diâmetro de 10 mm e um raio de curvatura de 8 mm.

Os comprimidos foram ainda processados tal como no Exemplo 1, com a excepção das barras de selagem terem sido aquecidas a 100°C.

A resistência à ruptura dos comprimidos é determinada utilizando o processo descrito acima. Não ocorreu ruptura quando foi aplicada uma força de 500 N. Os comprimidos não puderam ser fragmentados utilizando um martelo, nem com a assistência de um almofariz e pilão.

A libertação in vitro do ingrediente activo a partir da preparação foi determinada num aparelho de agitação de pá com cesto, de acordo com a Farm. Eur.. A temperatura do meio de libertação era de 37°C e a velocidade rotacional do agitador 75 min⁻¹. O meio de libertação utilizado foi um suco intestinal de pH 6,8. A quantidade de ingrediente activo libertada em cada caso para o meio de dissolução a cada tempo foi determinada por espectrofotometria.

Tempo	Quantidade de ingrediente activo libertada
30 min	17%
240 min	60%
480 min	84%
720 min	95%

Exemplo 3:

Componentes	Por comprimido	Lote completo
Tramadol HCl	100,0 mg	60,0 g
Poli(óxido de etileno), NF, MFI (190°C a 21,6 kg/10 min) PM 7000000, pó fino (Polyox WSR 303 FP, Dow Chemicals)	221,0 mg	132,6 g
Hidroxipropilmetilcelulose 100000 cP (Metholose 90 SH 100000)	20,0 mg	12,0 g
Estearato de magnésio	9,0 mg	5,4 g
Peso total	350,0 mg	210,0 g

Os comprimidos foram produzidos como descrito no Exemplo 1. Os comprimidos foram também processados adicionalmente como explicado no Exemplo 1.

A resistência à ruptura dos comprimidos foi determinada utilizando o processo descrito acima. Não ocorreu ruptura quando foi aplicada uma força de 500 N. Os comprimidos não puderam ser fragmentados utilizando um martelo, nem com a assistência de um almofariz e pilão.

A libertação in vitro do ingrediente activo a partir da preparação foi determinada num aparelho de agitação de pá com cesto, de acordo com a Farm. Eur.. A temperatura do meio de libertação era de 37°C e a velocidade rotacional do agitador 75 min⁻¹. O meio de libertação utilizado foi um suco intestinal de pH 6,8. A quantidade de ingrediente activo libertada em cada caso para o meio de dissolução a cada tempo foi determinada por espectrofotometria.

Tempo	Quantidade de ingrediente activo libertada
30 min	21%
240 min	69%
480 min	93%
720 min	100%

Exemplo 4:

Componentes	Por comprimido	Lote completo
Tramadol HCl	100,0 mg	60,0 g
Poli(óxido de etileno), NF, MFI (190°C a 21,6 kg/10 min) PM 7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	221,0 mg	132,6 g
Hidroxipropilmetilcelulose 100000 cP (Metholose 90 SH 100000)	20,0 mg	12,0 g
Estearato de magnésio	9,0 mg	5,4 g
Peso total	350,0 mg	210,0 g

Os comprimidos foram produzidos como indicado no Exemplo 1.

Os comprimidos foram então aquecidos num forno de microondas durante 10 min a 700 watts. O processamento posterior realizou-se como indicado no Exemplo 1, com a excepção de se terem utilizado 2 barras cada uma compreendendo 5 concavidades e de se terem utilizado as barras de selagem aquecidas a 100°C, em cada caso 5 comprimidos aquecidos foram expostos a uma força de 1000 N durante 30 segundos.

A resistência à ruptura dos comprimidos é determinada utilizando o processo descrito acima. Não ocorreu ruptura quando foi aplicada uma força de 500 N. Os comprimidos não puderam ser fragmentados utilizando um martelo, nem com a assistência de um almofariz e pilão.

Exemplo 5:

Componentes	Por comprimido	Lote completo
Tramadol HCl	100,0 mg	60,0 g
Poli(óxido de etileno), NF, MFI (190°C a 21,6 kg/10 min) PM 7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	221,0 mg	132,6 g
Hidroxipropilmetilcelulose 100000 cP (Metholose 90 SH 100000)	20,0 mg	12,0 g
Estearato de magnésio	9,0 mg	5,4 g
Peso total	350,0 mg	210,0 g

Os comprimidos foram produzidos como indicado no Exemplo 1.

Os comprimidos foram então aquecidos sob uma atmosfera de N₂ numa cabine de atmosfera de ar circulante durante 45 min a 110°C. Os comprimidos foram ainda processados como indicado no Exemplo 4, com a exceção das barras de selagem terem sido aquecidas a 130°C.

A resistência à ruptura dos comprimidos é determinada utilizando o processo descrito acima. Não ocorreu ruptura quando foi aplicada uma força de 500 N. Os comprimidos não puderam ser fragmentados utilizando um martelo, nem com a assistência de um almofariz e pilão.

Exemplo 6:

Componentes	Por comprimido	Lote completo
Tramadol HCl	100,0 mg	60,0 g
Poli(óxido de etileno), NF, MFI (190°C a 21,6 kg/10 min) PM 7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	221,0 mg	132,6 g
Hidroxipropilmetilcelulose 100000 cP (Metholose 90 SH 100000)	20,0 mg	12,0 g
Estearato de magnésio	9,0 mg	5,4 g
Peso total	350,0 mg	210,0 g

Os comprimidos foram produzidos como indicado no Exemplo 1.

O processamento adicional prosseguiu como indicado no Exemplo 1 com a exceção das barras de selagem terem sido aquecidas a 130°C e de os comprimidos terem sido pré-aquecidos na barra inferior durante 2 minutos enquanto eram expostos a uma força de 10 N. Os comprimidos foram então pós-compactados com uma força de 1000 N a 130°C durante 20 segundos.

A resistência à ruptura dos comprimidos é determinada utilizando o processo descrito acima. Não ocorreu ruptura quando foi aplicada uma força de 500 N. Os comprimidos não

puderam ser fragmentados utilizando um martelo, nem com a assistência de um almofariz e pilão.

Exemplo 7:

Componentes	Por comprimido	Lote completo
Tramadol HCl	100 mg	18,2 g
Poli(óxido de etileno), NF, PM 7000000 (Polyox WSR 303 FP, Dow Chemicals)	165 mg	30,0 g
Polyethylene glycol 6000	7 mg	1,3 g
Butil-hidroxitolueno	0,3 mg	0,1 g
Estearato de magnésio	2,7 mg	0,5 g
Peso total	274,8 mg	50,0 g

A quantidade indicada de butil-hidroxitolueno foi dissolvida em 0,6 g de etanol (96%). Esta solução foi misturada com o polietilenoglicol 6000 e então seca a 40°C durante 12 horas. Todos os outros ingredientes, menos o estearato de magnésio foram adicionados e misturados durante 15 min num misturador de queda livre. O estearato de magnésio foi então adicionado e misturado. A mistura foi classificada com um crivo de 0,8 mm.

Utilizando uma prensa excêntrica Korsch EK0, foram produzidos comprimidos a partir da mistura peneirada (diâmetro: 10 mm e raio de curvatura: 8 mm). Estes foram então aquecidos a 80°C numa cabine de secagem sob uma atmosfera de N₂ durante 15 minutos.

Os comprimidos quentes foram prensados novamente numa prensa excêntrica (Kilian / IMA, modelo SP 300) com uma força de 80 kN. A ferramenta utilizada foi um punção de formação de comprimidos com um diâmetro de 11 mm e um raio de curvatura de 8 mm.

A resistência à ruptura dos comprimidos é determinada utilizando o processo descrito acima. Não ocorreu ruptura quando foi aplicada uma força de 500 N. Os comprimidos não puderam ser fragmentados utilizando um martelo, nem com a assistência de um almofariz e pilão.

A libertação in vitro do ingrediente activo a partir da preparação foi determinada num aparelho de agitação de pá com cesto, de acordo com a Farm. Eur.. A temperatura do meio de libertação era de 37°C e a velocidade rotacional do agitador 75 min⁻¹. O meio de libertação utilizado foi um suco intestinal de pH 6,8. A quantidade de ingrediente activo libertada em cada caso para o meio de dissolução a cada tempo foi determinada por espectrofotometria.

Tempo	Quantidade de ingrediente activo libertada
30 min	17%
240 min	65%
480 min	87%
720 min	95%

Lisboa, 2010-02-10

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a produção de formas de dosagem farmacêutica sólidas com, pelo menos, potencial de abuso reduzido, caracterizado por

- a) uma mistura de formulação contendo pelo menos um ingrediente activo com potencial de abuso, pelo menos um polímero sintético ou natural (C) que exibe uma resistência à ruptura de pelo menos 500 N, e opcionalmente substâncias auxiliares (B) ser modelada em artigos formados por aplicação de força,
- b) os artigos formados serem opcionalmente singularizados e opcionalmente em cada caso classificados por tamanho e,
- c) após ou durante o aquecimento pelo menos até ao ponto de amolecimento do polímero (C), os artigos formados serem expostos a força até terem uma resistência à ruptura de pelo menos 500 N, serem opcionalmente providos de uma cobertura, e todos os artigos formados serem opcionalmente misturados novamente em conjunto.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser realizado continua ou descontinuamente.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou com a reivindicação 2, caracterizado por a mistura de formulação consistir até uma extensão de pelo menos 30% em peso em componente (C).

4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por a mistura de formulação consistir até uma extensão de pelo menos 50% em peso em componente (C)

5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por a) a modelação da mistura de formulação se processar com aplicação de uma força de pelo menos 0,5 kN e opcionalmente com aquecimento a menos de 60°C.

6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado por, de acordo com c), os artigos formados serem aquecidos a pelo menos 60°C antes ou durante a aplicação de força de pelo menos 0,1 kN, de preferência de 1 kN a 120 kN.

7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado por a aplicação de força de acordo com a) ou c) ser realizada com a assistência de uma prensa, de preferência uma prensa de comprimidos, rolos de modelação ou com telas de modelação equipadas com rolos.

8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado por a modelação de acordo com a) dar origem a comprimidos.

9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado por a modelação de acordo com a) dar origem a uma forma de dosagem em multipartículas com um tamanho mínimo de 0,5 mm, de preferência de 1 a 3,5 mm.

10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado por serem utilizados ingredientes activos opióides como ingredientes activos.

Lisboa, 2010-02-10

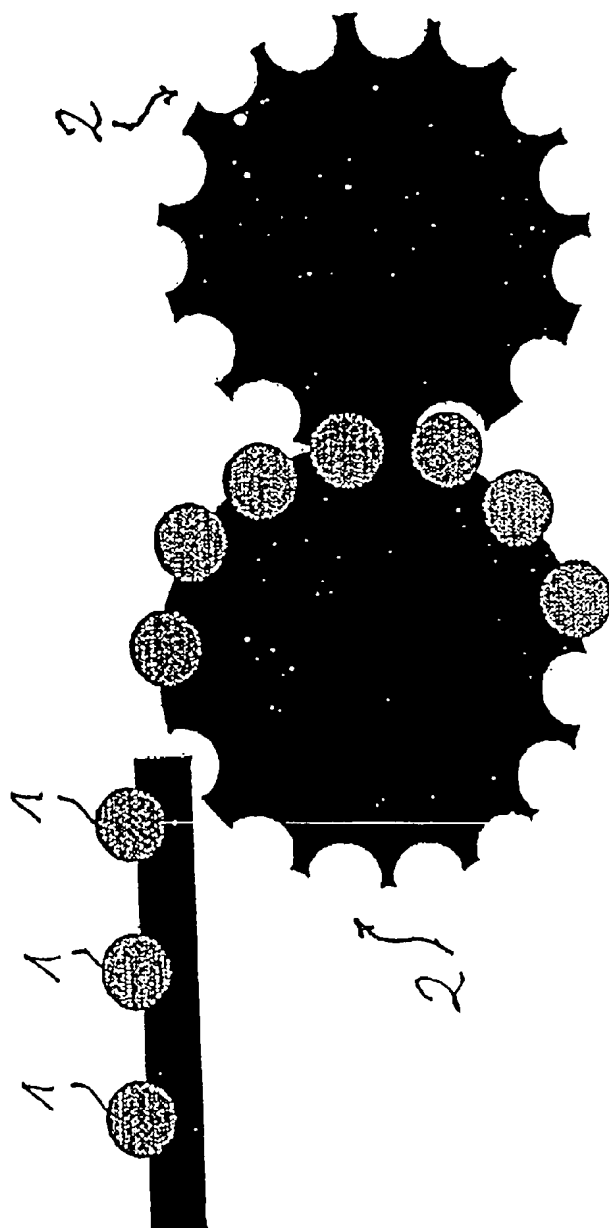


Fig. 1

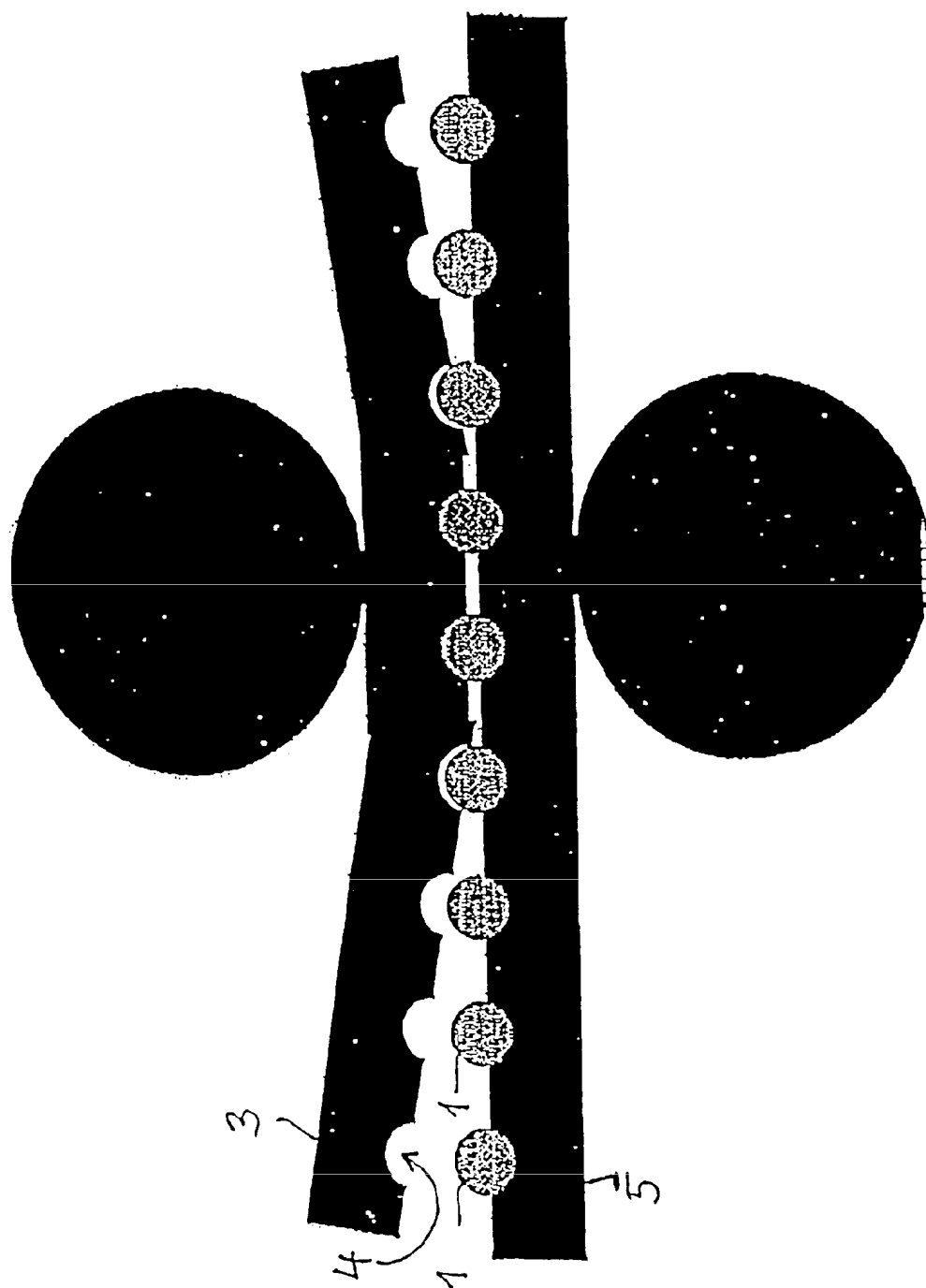


Fig. 2

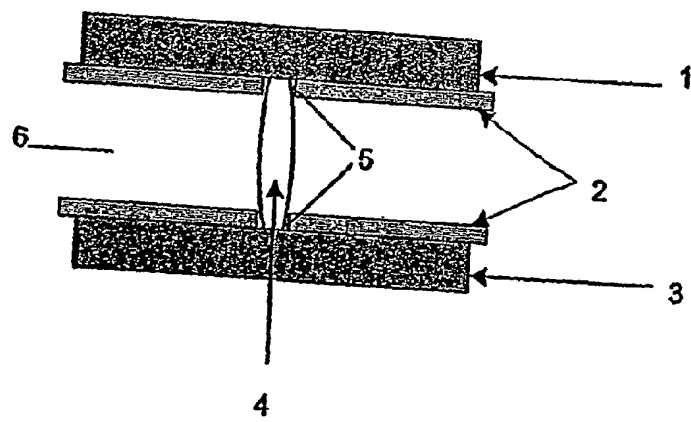


Fig. 3